

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Мягких Ирины Игоревны на тему: «Комплексный подход к лечению бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность избранной темы

Возраст женщины – ведущий прогностический фактор результата программ ЭКО. С возрастом неизбежно происходит снижение резерва ооцитов и их качества. Дополнительное негативное воздействие на овариальный резерв оказывает сопутствующий гинекологический и соматический анамнез. Отдельные исследователи утверждают, что снижение овариального резерва у женщин после 35–37 лет является естественным и неизбежным процессом угасания функции яичников, который приводит к ограничению реализации фертильных возможностей у женщины в этом возрасте, что оказывает значимое влияние на социальную составляющую жизни женщины. Реализация женщины в обществе и на работе может совпасть с началом физиологического угасания ее фертильных возможностей, которые могут ограничивать ее в наступлении беременности и деторождении. Поэтому пациентки старше 35 лет чаще обращаются в клиники ВРТ для проведения программ ЭКО и ПЭ. Значимое влияние на получение собственных ооцитов, эмбрионов хорошего качества и беременности до 40 лет, оказывают особенности анамнеза женщины, наследственность и генетические факторы. Вместе с тем, для оценки вероятности наступления беременности требуется поиск дополнительных факторов, позволяющих оценить перспективы реализации фертильной функции у женщин позднего репродуктивного возраста в программах ЭКО. Полученные диссертантом данные о важности соматотропного гормона, концентрации макро- и микроэлементов для положительного исхода программ ЭКО позволяют обосновано подходить к разработке дополнительных лечебных мероприятий к протоколу стимуляции овуляции ЭКО для повышения частоты наступления беременности и деторождения, что определяет актуальность

В.А. ~ 608/3-8

31.08.2023

диссертационной работы Мягких И. И. как для науки, так и для практического здравоохранения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа Мягких Ирины Игоревны является завершённым научным трудом и свидетельствует о научной зрелости диссертанта. Структура диссертации классическая, соответствует требованиям регламента. Дизайн исследования тщательно продуман, применяемые методы выверены, их использование соответствует цели и задачам работы. Цель и задачи четкие, конкретные, последовательные. При планировании исследования автором проведен глубокий литературный поиск: список литературы содержит 187 источников, почти половина которых из зарубежных источников, что позволило диссертанту учесть предыдущие результаты и обосновано планировать проведение собственного исследования. В процессе обследования накоплен достаточный объём материала, полученный на репрезентативных выборках больных с применением современных методов. Учитывая особенности контингента пациентов, важно отметить четкое соблюдение автором принципов биоэтики.

Программа исследования состояла из трёх последовательных этапов. На первом этапе проводился ретроспективный клинико-статистический анализ 600 амбулаторных карт женщин позднего репродуктивного возраста 35–42 лет, имеющих ЭКО в анамнезе. Было выявлено, что у 455 (75 %) женщин позднего репродуктивного возраста беременность не наступила после проведения ЭКО и ПЭ. Таким образом, были сформированы две группы: Р1 – 145 женщин, у которых беременность наступила после проведения ЭКО и ПЭ, Р2 – 455 пациенток, у которых беременность не наступила после ЭКО и ПЭ. Диссертантом выполнен сравнительный анализ архивных данных пациенток групп Р1 и Р2 с целью изучения факторов риска отрицательного результата ЭКО. Второй этап представлял собой проспективное клинико-лабораторное обследование 116 женщин позднего репродуктивного возраста 37-42 лет, имеющих от 1 до 3

неудачных попыток ЭКО и ПЭ в анамнезе, с длительностью бесплодия 6 лет и более, сниженным овариальным резервом (АМГ < 1,2 нг/мл, ФСГ > 10 мМЕ/мл), показателем СТГ < 1,71 нг/мл. Результаты первого этапа дали возможность Мягких И.И. обосновать и сформировать комплекс лечебно-диагностических мероприятий, эффективность которого оценена на третьем этапе, для чего на втором этапе вся выборка была разделена на две группы: I группа – 59 женщин, которые к короткому протоколу стимуляции овуляции ЭКО и ПЭ получали дополнительное лечение (препараты цинка, гидролизата плаценты и СТГ); II группа – 57 женщин, которые не получали дополнительное лечение к стимуляции овуляции по короткому протоколу в программе ЭКО и ПЭ. Группы проспективного исследования были репрезентативны по данным анамнеза, лабораторным и ультразвуковым показателям. Группы женщин получали, не противоречащее законодательству лечение, отличаясь только назначением дополнительной терапии (препараты цинка, гидролизата плаценты и СТГ) к протоколу стимуляции овуляции в программе ЭКО, которую разработал автор.

Статистический аппарат выбран автором корректно, позволяя говорить о достоверности полученных результатов и обоснованности выводов.

Текст диссертации изложен на 146 страницах печатного текста (основной объем – 117 страниц), включает введение, обзор литературы, главу описания методологии и методов исследования, три главы результатов собственных исследований, заключение с выводами и практическими рекомендациями, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Библиографический указатель содержит 187 наименований, в том числе 95 – кириллицей и 92 – латиницей. Работа в достаточной степени иллюстрирована таблицами и рисунками (29 таблицами и 16 рисунками, из которых 1 таблица занимает 1 полную страницу, а также 1 рисунок и 1 таблица занимают 1 полную страницу).

Первая глава диссертации является обзором литературы и в полной мере отражает отечественные и зарубежные данные, касающиеся подхода в лечении бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста.

Во второй главе диссертант исчерпывающе отразил методологию и методы исследования, принцип формирования групп, критерии включения и исключения. Автором представлены данные о проведении инструментальных и лабораторных обследований, объяснены методики, применявшиеся для определения овариального резерва, оценки психоэмоционального состояния женщин позднего репродуктивного возраста, имеющих неудачные попытки ЭКО в анамнезе. Обращает на себя внимание большое количество гормонов, макро- и микроэлементов (магний и цинк), изученных в процессе проведения исследования.

Третья глава посвящена ретроспективному клинико-статистическому анализу исходов ЭКО у женщин 35–42 лет, взаимосвязи лабораторных и клинических показателей у женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием, имеющих в анамнезе ЭКО. Основным результатом данной главы является выделение ряда факторов риска неудачного исхода ЭКО у женщин старше 35 лет с помощью определения отношения шансов. Диссертантом выявлены значимые факторы риска, препятствующие наступлению беременности и снижающие эффективность программ ЭКО у женщин позднего репродуктивного возраста, а именно: возраст женщины 37 лет и старше; длительность бесплодия более 6 лет; снижение овариального резерва по данным ультразвуковых и гормональных показателей: уровень АМГ $< 1,2$ нг/мл, ФСГ > 10 мМЕ/мл, КАФ < 7 ; большое количество оперативных вмешательств на внутренних половых органах, особенно на яичниках; гипопластический тип яичниковой ткани по данным послеоперационной гистологии; показатель СТГ $< 1,71$ нг/мл.

В четвертой главе отражены особенности анамнеза женщин позднего репродуктивного возраста групп проспективного исследования, гормоны и показатели овариального резерва, концентрация магния и микроэлементов. Диссертантом установлен интересный факт, что женщин 37–42 лет со сниженным запасом ооцитов, неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ, уровнем СТГ $< 1,71$ нг/мл в крови и длительностью бесплодия более 6 лет, имеют

достоверно значимое снижение на 60 % уровня цинка в плазме крови при уровне магния в крови в пределах референсных значений. В главе также отражены особенности психоэмоционального состояния женщин и диссертантом выявлено, что все обследуемые женщины входили в группу риска по развитию тревоги и депрессии, поэтому используемая в процессе исследования программа психотерапевтического сопровождения женщины на этапе подготовки к протоколу стимуляции овуляции и непосредственно в протоколе стимуляции овуляции ЭКО необходима для улучшения психоэмоционального состояния женщины, лучшего контакта пациентки и репродуктолога и как следствие более высокой частоты наступления беременности в программах ЭКО.

В пятой главе описана эффективность разработанного лечебного комплекса у женщин 37–42 лет со сниженным запасом ооцитов и нереализованной репродуктивной функцией в предыдущих циклах ЭКО. По данным Мягких И.И., прием предложенных препаратов способствовал лучшему ответу в цикле стимуляции овуляции программы ЭКО, что проявилось в виде статистически значимого снижения стартовой и суммарной дозы гонадотропинов для стимуляции овуляции в группе I по сравнению с группой II. Применение препаратов цинка, гидролизата плаценты и соматотропного гормона по предложенной схеме позволило увеличить частоту наступления беременности с 17,54 % до 33,90 % и с 12,28 % до 32,20 % – частоту живорождения.

В заключении автором обобщены и обсуждены все результаты, полученные в диссертационной работе, обоснованы выводы и практические рекомендации. Выводы сформулированы четко, основаны на результатах исследования, логически вытекают из обсуждения результатов, отражая суть проделанной работы. Соответствие поставленным задачам отражает целостность и завершенность исследования, подтверждая достижение цели исследования.

Результаты диссертационной работы успешно внедрены в работу лечебных учреждений Донецкой Народной Республики, что подтверждает воспроизводимость полученных в работе результатов.

Автореферат в полной мере отражает основные положения диссертации, замечаний по его содержанию и оформлению нет.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на научно-практических конференциях и форумах, в том числе международных. Содержание диссертации в достаточной степени освещено в печати: по теме диссертации опубликованы 11 печатных работ, в том числе 6 – в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Донецкой Народной Республики для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук по специальности «Акушерство и гинекология».

Таким образом, достаточный объем материала, методологически грамотное построение исследования, адекватная постановка научной проблемы и конкретных задач исследования, корректное применение методов исследования и математической обработки результатов свидетельствует о достоверности и обоснованности результатов диссертации Мягких И.И., а также выводов и рекомендаций, сделанных автором.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов исследования определена достаточным объемом и корректным формированием изучаемых групп, применением принципов доказательной медицины, достаточной информативностью современных методов обработки результатов исследований.

Большой объем полученных разноплановых данных предопределяет высокий уровень новизны полученных результатов. Автором доказано, что дополнительное назначение препарата СТГ в короткий протокол стимуляции ЭКО у женщин старше 37 лет способствует раннему привлечению антральных фолликулов в растущий пул и созреванию ооцитов для наступления беременности в программе ЭКО у данной категории пациенток. Впервые выявлена прямая связь между уровнем СТГ в крови у женщин позднего репродуктивного возраста и наступлением беременности в программе ЭКО, что даёт основание внести определение уровня СТГ в клинические рекомендации по обследованию женщин

с бесплодием перед ЭКО. Выявлено, что для пациенток позднего репродуктивного возраста (37–42 лет) с неудачным исходом предыдущих программ ЭКО характерно снижение уровня цинка в плазме крови, что дает основание для дополнительного назначения препарата цинка за 3 месяца до вступления в протокол ЭКО у этих женщин. Автором разработана и доказана эффективность комплекса диагностических и дополнительных лечебных мероприятий к протоколу стимуляции овуляции ЭКО при бесплодии у женщин позднего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом и неудачным исходом предыдущих программ ЭКО, который позволяет увеличить частоту наступления беременности и частоту срочных родов.

Замечания

Диссертация Мягких И.И. представляет собой профессионально выполненное самостоятельное исследование. Работа написана стилистически грамотно, корректно оформлена технически. При прочтении работы существенных замечаний не возникло. Встречающиеся изредка стилистические неточности и единичные грамматические ошибки никоим образом не влияют на положительную оценку представленного диссертационного исследования.

В рамках научной дискуссии хотелось бы услышать ответы диссертанта на следующий вопрос:

1. Ирина Игоревна, скажите, на третьем этапе исследований, в основной группе частота акушерских осложнений была значительно ниже, чем в группе сравнения. В чем причина?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Мягких И. И. на тему «Комплексный подход к лечению бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, является законченным научно-квалифицированным исследованием, выполненным на высоком методическом

уровне и решающим актуальную для современных акушерства и гинекологии проблему – повышение частоты наступления беременности у женщин позднего репродуктивного возраста со сниженным запасом ооцитов и неудачным исходом предыдущих программ ЭКО в анамнезе, установленным п. 2.2 Положения о присуждении учёных степеней, а соискатель заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:


доктор медицинских наук, профессор
(по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология) профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Василий Васильевич Симрок

Я, Симрок Василий Васильевич согласен на автоматизированную обработку моих персональных данных.



Василий Васильевич Симрок

Подпись Симрок Василия Васильевича заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор



Н.Г. Сапронова

Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29; Тел: (863) 250-42-00, 250-40-65
e-mail: okt@rostgmu.ru web:[http // www.rostgmu.ru](http://www.rostgmu.ru)